

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Kirti-Ly Jaanson

**KROONILISE PSÜHHOOTILISE HÄIRE AVALDUMISRISKI SEOS KANEPI
TARVITAMISEGA**

Magistritöö

Juhendajad: Liina Haring, Karin Täht, Martin Kolnes

Läbiv pealkiri: Psühhoosirisk ja kanep

Tartu 2017

KROONILISE PSÜHHOOTILISE HÄIRE AVALDUMISE RISKI SEOS KANEPI TARVITAMISEGA

Lühikokkuvõte

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli uurida eesti keelde ja kultuuriruumi adapteerimisel oleva psühhoosi haigestumise riskitaset hindava kliinilise intervjuu ERİraos Intervjuu (*Early Recognition Inventory based on IRAOS*) põhjal eristatud varajase ja hilise prodromaalperioodi gruppidesse kuulumise seoseid kanepi tarvitamisega. Samuti vaadeldi, kas kõrgenenud psühhoosiriskiga indiviidide sümptomaatika erineb kanepi tarvitamise sageduste lõikes. Uurimistöö valimisse kuulus 145 indiviidi, kellest 70-l tuvastati kõrgenenud psühhoosirisk. Kanepi tarvitamist raporteerist 79 uuritavat. Tulemustest selgus, et kanepi tarvitamise sagedus ei ennusta kõrgenenud psühhoosiriski ega sümptomaatilisi erinevusi. Samas ilmnes, et nooremas eas kanepi esmakordne tarvitamine ennustab varajasse prodromaalperioodi gruppi kuulumist. Täpsemate järelduste tegemiseks on vajalik kaasata jätku-uuringusse rohkem sagedaseid kanepitarvitajaid ning võtta vaatluse alla võimalike bioloogilise haavatavuse mehhanismide ja teiste uimastite tarbimise mõju.

Märksõnad: ERİraos Intervjuu, psühhoosirisk, prodromaalperiood, kanep

CANNABIS USE AND THE RISK OF DEVELOPING A CHRONIC PSYCHOTIC DISORDER

Abstract

The objective of this research paper was to investigate the relationship between cannabis consumption and the early and late prodromal phases for developing psychosis. In addition, the research paper observed whether the frequency of cannabis consumption has a predictive ability to detect differences in the prodromal symptoms among the ultra-high psychosis risk (UHR) group. Assessment of risk groups was based on the ERIraos (Early Recognition Inventory based on IRAOS) Interview scores. The research sample consisted of 145 individuals, of whom 70 were detected as being at ultra-high risk of psychosis. Of the research sample, 79 had reported to have used cannabis. Results suggest that the frequency of cannabis consumption cannot be concluded to predict neither a higher risk of psychosis or any manner of symptomatic differences. However, a younger age of initial cannabis use was found to predict an individuals probability to be in the early prodromal stage of developing chronic psychosis. For more accurate conclusions to be drawn, a follow-up study must also include more frequent cannabis users and also take into account possible mechanisms of biological vulnerability, as well as auxiliary drug use.

Keywords: ERIraos Interview, ultra-high risk, prodromal phase, cannabis

Teoreetiline taust

Psühhoatilised häired

Rahvusvahelise psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsiooni 10. versiooni (RHK-10) kohaselt kuulub psühhoatiliste häirete hulka skisofreenia, skisotüüpne häire, püsivad luululised häired, äge ja mööduv psühhoatiline episood, skisoafektiivne häire. Eelnimetatud psühhoatiliste häirete diagnostilisi kategooriaid ehk kliiniliselt avalduvaid haiguspõhiseid fenotüüpe eristavad esineva sümptomaatika kestvus ja raskusaste, funktsioneerimise langus, depressiooni või mania sümptomite esinemine (van Os & Kapur, 2009). Sellegipoolest on psühhoatilised häired geneetiliselt omavahel kattuvad (Cardno, Rijdsdijk, Sham, Murray & McGuffin, 2002).

Psühhoatiliste häirete dimensionaalse käsitlemise kohaselt jagunevad haigussümptomid järgmistesse klasteritesse: (1) psühhoatilised ehk positiivsed ja (2) negatiivsed sümptomid, (3) kognitiivsete võimete langus, (4) depressiooni ja (5) mania sümptomid (van Os & Kapur, 2009). RHK-10 kohaselt on psühhoatilise häire tuumaks psühhoatilised sümptomid, ent häire diagnoosimine on võimalik ka juhul, kui domineerivad negatiivsed, afektiivsed või kognitiivsed sümptomid ning selgeid tajumis- ja mõttekäiguhäirete kliinilised haigustunnused ei ilmne. Vaimsete häirete diagnostilise ja statistilise käsiraamatu 5. versiooni (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*; DSM-5) kohaselt defineerib samuti psühhoatilisi häireid vähemalt üks järgnevast viiest haigussümptomite klasterist: (1) luululine mõtlemine, (2) hallutsinatsioonid, (3) mõtlemis- ja kõnehäired, (4) katatoonilised sümptomid, (5) negatiivsed sümptomid.

Skisofreenia

Psühhoatiliste häirete seas on kõige enamlevinud ja raskekujulisem skisofreenia, mis omab ulatuslikke tagajärgi 1%-l maailma üldpopulatsioonis haigestunud inimeste igapäevases toimetulekus, kehalises tervises, suhetes teiste inimestega, subjektiivses heaolus ja rahulolus eluga (Solanki, Singh, Midha & Chugh, 2008). Skisofreenia mõjutab samuti haigestunud inimeste perekondi ja ühiskonda laiemalt (Carr, Neil, Halpin, Holmes, & Lewin, 2003).

Haiguse algus võib olla järsk või hiiliv, ent enamikel juhtudel ilmnevad kliinilised haigussümptomid järk-järgult. Sagedaseim esimeste psühhoatiliste sümptomite ilmnemise vahemik on hilisest teismeeast kuni 30. eluaastate keskpaigani. Meeste haigestumise haripunkt on 21.-26. ning naistel 25.-32. eluaasta vahel. (Lewis & Buchanan, 2015). On täheldatud, et kuna mehed haigestuvad enamasti nooremas eas, kaasneb neil enamväljendunud kesknärvisüsteemi küpsemisprotsesside häiritus, mis võib kaasa tuua haiguse kehvema prognoosi ja ravile raskemini

alluvuse võrreldes haigestunud naistega (Riecher-Rossler & Häfner, 2000). Halvemat prognoosi ennustab lisaks meessoole ja haigestumisele noores eas pikk eelnähtude periood, desorganiseeritud haiguspilt, negatiivse sümptomaatika domineerimine, madal premorbiidne kognitiivne võimekus, tugivõrgustiku puudumine, eelnev ja/või jätkuv uimastite tarbimine, samas haiguse soodsamaid kaugtulemusi prognoosib naissugu, hiline algus, kiiresti arenev ja äge haiguspilt, positiivse sümptomaatika domineerimine, hea premorbiidne kognitiivne võimekus, hea tugisüsteem (Lönngqvist, Heikkinen, Henriksson, Marttunen & Partonen, 2006). Seni puudub täpne ülevaade faktoritest, mis ennustaks haiguskulgu ja kaugtulemusi.

Psühhootiliste häirete käsitletus

Erinevate diagnostiliste süsteemide manuaalid käsitlevad kroonilisi psühhootilisi häireid diagnostiliste kategooriatena. Psühhotiliste sümptomite kui dihhotoomsete tunnuste esinemise käsitletuse vastukaaluks on psühhoosi kontiinumi hüpotees, mille kohaselt on psühhootiliste sümptomite erinevaid avaldumisvorme ehk fenotüüpe nii kliinilises kui ka tavapopulatsioonis (van Os, Hanssen, Bijl & Ravelli, 2000; van Os, 2003). Subkliinilist psühhootilist sümptomaatikat aitaks tuvastada hindamine kvalitatiivsete tunnuste alusel. Psühhootiline sümptomaatika varieerub kestuse, intensiivsuse, sageduse, haigusteadlikkuse määra, hõivatuse, käitumuslike mõjude ning distressi taseme osas, mis on otsustava tähtsusega haiguse riskitaseme hindamisel (Johns & van Os, 2001).

Skisofreeniat ning teisi psühhootilisi häireid võib seega käsitleda kui üht psühhoosi kontiinumi osa. Psühhootilise häire paigutus kontiinumil sõltub aga sellest, kuidas käsitleda subkliiniliste psühhootiliste sümptomite ning psühhootilise häire suhet.

Psühhoosi kontiinumit on võimalik vaadelda kvaasidimensionaalse või täielikult dimensionaalse mudelina. Dimensionaalse psühhoosi kontiinumi mudeli käsitletuse kohaselt toimub üleminek üksikute subkliiniliste psühhootiliste sümptomite ilmnemiselt psühhootilise häire avaldumiseni pidevas joones. See tähendab, et haiguse kulg ning ravivajadus on lineaarses seoses sümptomaatika raskekujulisemaks muutumisega. Kvaasidimensionaalne psühhoosi kontiinumi mudel käsitleb häire arengut kui mitte-lineaarset nähtust. Subkliinilised psühhootilised sümptomid tõstavad võrreldes üldpopulatsioonis esinevate psühhoosilaadsete elamustega järsult psühhoosi haigestumise riski taset. (Johns & van Os, 2001; Verdoux & van Os, 2002; Yung jt., 2009)

Lisaks erinevatele psühhoosi kontiinumi käsitletusviisidele on loodud samuti erinevaid viise operatsionaliseerimaks subkliinilisi psühhootilisi fenotüüpe, mida on muuhulgas kirjeldatud kui kalduvusena psühhoosi tekkeks (*psychosis proneness*), psühhoosilaadsete elamustena (*psychotic-like experiences*; PLE) ja skisotüüpsusena (*schizotypy*) (van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul

& Krabbendam; 2009).

Subkliinilist psühhoosisündroomi (*Attenuated Psychosis Syndrome*) kui üht subkliinilist psühhootilist fenotüüpi on kirjeldatud samuti DSM-5 lisas. Võrreldes psühhootilise häire sümptomitega on subkliinilise psühhoosisündroomi sümptomaatika kergemakujulisem ja lühiajalise kestusega ning samuti on suurem inimese haigusteadlikkus. Subkliinilise psühhoosisündroom ei eelda sümptomite püsivat esinemist ja pikaajalist kestust, vaid käesolevalt esinevat psühhopatoloogiat ja selle mõjul funktsioneerimisvõime alanemist ning distressi tekitamist.

Prodromaalperiood

Psühhoosi kontiinumi hüpoteesi toetuseks on seegi, et psühhootilise häire esmasele psühhoosiepisoodile eelneb tavaliselt prodromaal- ehk haiguseelne periood, mil ilmnevad haiguse varajased sümptomid. Psühhootilise häire prodromaalperioodi operatsionaliseerimisel märgitakse selle alguseks üldise funktsioneerimisetaseme halvenemine ning lõpuna üleminek esmaseks psühhoosiepisoodiks (Yung & McGorry, 1996).

Prodromaalperioodi võib vaadelda kahe erineva staadiumina: (1) prepsühhootiline prodromaalperiood (*prepsychotic prodromal stage*) ehk varajane prodromaalperiood (*early prodromal stage*; EPS) ning (2) subpsühhootiline periood (*early psychotic stage*) ehk hiline prodromaalperiood (*late prodromal state*; LPS). Prodromaalperioodil esinev sümptomaatika varieerub vastavalt staadiumile. Varajane prodromaalperiood kirjeldab perioodi esimesest mittespetsiifilisest haigussümptomi ilmingust esimese subpsühhootilise sümptomini ning hiline prodromaalperiood kirjeldab perioodi esimesest subpsühhootilisest sümptomist esmase psühhoosiepisoodi tekkimiseni. (Häfner jt., 2004; Bechdolf jt., 2005)

Varajases prodromaalperioodis ilmnevad sageli subjektiivselt tajutavad kognitiivse ning tajulise töötluse defitsiidid ja märkimisväärtne funktsioneerimise allakäik. Eelkõige hõlmab varajane prodromaalperiood muutusi käitumises, mis võivad väljenduda sotsiaalses vältimises, ekstsentrilisuses ning veidrates hoiakutes. Samuti võivad esineda mittespetsiifilised meeleolu- ning ärevushäire sümptomid. Hilist prodromaalperioodi kirjeldab samuti alanenud funktsioneerimisvõime, ent esinevad ka subkliinilised ja/või intensiivsed, ent ajaliselt piiritletud psühhootilised sümptomid, mis ei vasta psühhootilise häire diagnoosimise kriteeriumitele. (McGorry, McKenzie, Jackson, Waddell & Curry, 2000; Bechdolf jt., 2005) Varajase prodromaalperioodi kestus on keskmiselt 4.8 aastat (mediaan 2.33) ning hilise prodromaalperioodi kestus on keskmiselt 1.3 aastat (mediaan 0.8 aastat) (Häfner & Maurer, 2006).

Prodromaalperioodi olemasolust saame kindlalt kõneleda juhul, kui haiguseelsele perioodile on järgnenud psühhootilise häire avaldumine, mistõttu käsitletakse seda osade uurijate poolt rangelt retrospektiivse terminina. Samuti raporteeritakse prodromaalperioodi enamasti retrospektiivselt indiviiditi varieeruva sümptomaatika ning kulgemise tõttu (Chilizia, Oosthulzen & Emsley, 2008). Seetõttu on oluline määratleda kriteeriumid, mis läbi on võimalik tuvastada isikud, kel esinevad psühhootilise häire prodromaalperioodile või kõrgenenud psühhoosiriskile viitavad sümptomid.

Psühhoosiriski hindamine

Seni on kliinilises teadustöös psühhoosiriski hindamiseks kasutatud enim Yung jt. (2003) poolt operatsionaliseeritud kõrgenenud psühhoosiriski (*ultra-high risk*, UHR) kriteeriumeid (Fusar-Poli jt., 2013). Kõrgenenud psühhoosirisk tähistab olukorda, mil risk haigestuda psühhoozi järgneva 1-2 aasta jooksul on märkimisväärselt tõusnud. Kõrgenenud psühhoosiriskiga isikud tajuvad enamasti subjektiivselt vajadust psühhiaatrilise abi järele ning vastavad vähemalt ühele kolmest võimalikust kriteeriumist:

1. subpsühhootiliste sümptomite (*Attenuated Psychotic Symptoms*; APS) esinemine vähemalt ühe kuu jooksul viimase 12 kuu vältel;
2. lühiajalise kestusega (vähem kui 7 päeva) ja ise-limiteeruvate intensiivsete psühhootiliste sümptomite (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*; BLIPS) esinemine viimase 12 kuu vältel;
3. märkimisväärne funktsioneerimistaseme langus ning geneetilised riskifaktorid.

Lisaks UHRile on samuti määratletud sarnaselt varajasele ja hilisele prodromaalperioodile iseloomulik sümptomaatika. Varajasel prodromaalperioodil esinevad mittespetsiifilised psühhopatoloogilised sümptomid ning baasilised sümptomid (*cognitive basic symptoms*). Hilist prodromaalperioodi iseloomustavad BLIPS- ja APS-sümptomid (Maurer, Hörmann & Schmidt, 2004).

Mittespetsiifiliste psühhopatoloogiliste sümptomite hulka kuuluvad unehäired, muutused söögiisus, keskendumisraskused, enesekindluse alanemine, rahutus, sotsiaalne eemaldumine, meeleolu- ja ärevushäiretele iseloomulikud sümptomid. Mittespetsiifilised psühhopatoloogilised võivad esineda kogu prodromaalperioodi vältel.

Baasilised sümptomid on subjektiivselt kogetavad nõrgad subkliinilised häiritused tahteelus, stressitaluvuses, meeleolus, mõtlemises, kõnes, sensoorses tajus (Schultze-Lutter jt., 2012). Võrreldes negatiivsete psühhoozi sümptomitega, on baasilised sümptomid teistlaadi eeskätt seetõttu, et nende esinemine ja kaasuv düsfunktsionaalsus on harva tajutav teiste inimeste poolt (Schultze-

Lutter, 2009). Baasiliste sümptomite hulka kuulub derealisatsioon ja depersonalisatsioon, mõtete interferents ja blokeerumine, minevikusündmustega seotud mõtete püsiv kordumine, ebastabiilsed tähenduslikud ideed, retseptiivse kõne häired, vähenenud võimekus eristada ideid ja fantaasiaid tõelistest mälestustest. Baasilised sümptomid on esimesed viited psühhoosi prodromaalperioodile ning kõige vahetumad psühhootilise häire neurobioloogiliste korrelaatide psühhopatoloogilised ilmingud (Huber & Gross, 1989). Sellest tulenevalt on neid sümptomeid nimetatud baasiliseks. Samas pole baasilised sümptomid iseloomulikud vaid varajasele prodromaalperioodile. Nende esinemist on kirjeldatud psühhootilise häire igas staadiumis, st prodromaalperioodi algusest esimese psühhootilise episoodini, haiguse relapsile eelneval perioodil, residuaalses staadiumis ning samuti akuutse psühhootilise episoodi ajal (Schultze-Lutter jt., 2012).

Hilist ehk subpsühhootilist prodromaalperioodi iseloomustavad intensiivsed psühhootilised sümptomid, mis ei vasta psühhootilise häire diagnostilistele kriteeriumitele, sest need mööduvad spontaanselt ning ilmnevad harva või üksnes lühiajalise kestusega, mis on vähem kui 7 järjestikust päeva. BLIPSid on näiteks kuulmis- ja nägemishallutsinatsioonid; tagakiusamise luulumõtted; luululine tajutaj ja väärtõlgendus; suurusluul; katatoonne pidurdus ja rahutus; mõtete lisamine, edastamine, lugemine, ära võtmine.

Lisaks BLIPSidele iseloomustavad hilist prodromaalperioodi APSid ehk psühhoosi positiivsed sümptomid, mis ilmnevad nõrgal tasemel, alalävisel intensiivsusega. APSid on näiteks kehalised illusioonid, ebanormaalne tajutaj, ülemäärane hõivatus müstilistest ideedest, ebatavalise sisuga mõtted, teiste inimeste liigne kahtlustamine ja umbusaldamine.

Psühhoosi riskifaktorid

Skisofreeniasse haigestumise riskifaktoritena tuuakse sageli esile järgnevaid tegureid: lapsepõlvetrauma (Read, van Os, Morrison & Ross, 2005), linnastumine (Krabbendam & van Os, 2005), rahvusvähemuse staatus (Cantor-Graee & Selten, 2005), kanepi tarvitamine (Henquet, Murray, Linszen & van Os, 2005). Uurijate van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul & Krabbendam (2009) meta-analüüsi tulemusena selgus, et stressirikkad või traumaatilised kogemused (sh äärmuslikud üleelamised, väärkohtlemine, diskrimineerimine), urbaniseeritud elukeskkond ning kanepi, alkoholi ja teiste psühhoaktiivsete uimastite tarbimine on seotud samuti kõrgema subkliiniliste psühhootiliste sümptomite levimusega.

Subkliinilistel psühhootilistel sümptomitel ning psühhootilisel häirel on seega suure tõenäosusega ühised riskifaktorid. Ühine etioloogia toetab psühhoosi kontinuumi hüpoteesi, mille kohaselt esineb ka tavapopulatsioonis erinevaid psühhootilise häire fenotüüpe, mida iseloomustav

subkliinile sümptomaatika ei vasta diagnostilistele kriteeriumitele. Uurijad van Os, Hanssen, Bijl & Ravelli (2000) viisid läbi kliinilise intervjuu ning täiendava psühhiaatrilise hindamise tavapopulatsiooni esindavas juhuvalimis, et kaardistada psühhoosi tuumiksümptomite esinemine, millest järeldati, et psühhoosi kontinuumi sümptomaatika prevalents on võrreldes kitsalt skisofreenia prevalentsiga 50 korda suurem.

Eeltoodut silmas pidades on oluline uurida psühhoosi prodromaalperioodil ilmnenu subkliiniliste psühhootiliste sümptomite võimalikke vahendavaid mõjusid, sest tänu sellele saame tuua rohkem selgust psühhootilise häire etiopatogeneetiliste mehhanismide toimimisse. Seeläbi saame parandada ravivõimalusi varajaseks sekkumiseks, et psühhoosi haigestumine ära hoida või edasi lükata, vähendada haiguse raskusastet ja kaasnevaid sotsiaalseid probleeme ning tagada paremat haiguse prognoosi ja vastust ravile (Häfner jt., 2004, ülevaade Yung & McGorry, 2007).

Kanepi tarvitamise seos psühhoosiriskiga

Andréasson, Engström, Allebeck & Rydberg (1987) uurisid esmakordselt kanepi tarvitamise seost psühhoosi haigestumisega longitudinaalselt ning raporteerisid, et võrreldes mitte-tarvitajatega on enam kui 50 korral kanepit tarvitanud isikutele 6 korda kõrgem risk haigestuda skisofreeniasse järgneva 15 aasta jooksul. Kuigi teaduskirjandusest võib leida nüüdseks hulgaliselt toetust sellele, et uimastite tarbimine on seotud psühhoosi tekkega, on seni veel vähe teada uimastite tarbimise mõjust isikutele, kes on psühhootilise häire prodromaalfaasis (Addington jt., 2013).

Järgnevalt on ülevaade teadusuuringutest, kus on vaadeldud kanepi tarvitamist kui võimalikku psühhoosiriski tõstva tegurina.

Phillips jt. (2002) uuring oli esimene longituuduuring, kus vaadeldi prospektiivselt psühhoosi haigestumise ja kanepi tarvitamise sageduse seost kõrgenenud psühhoosi haigestumise riskiga (UHR) valimil. Sümptomaatika korduvhindamisel 12 kuu möödudes ilmnes, et kanepi tarvitamine ega kanepisõltuvus ei ennustanud psühhoosi teket. Ka Yung, Phillips, Yuen & McGorry (2004), Corcoran jt. (2008), Dragt jt. (2010) ning Auther jt. (2012) uuringute tulemusena ei ennusta kõrgenenud psühhoosiriskiga uuritavatel kanepi tarvitamine elu jooksul (*lifetime cannabis use*) ehk vähemalt ühekordne kanepi tarvitamine ega kanepisõltuvus üleminekut esmaseks psühhoosiepisoodiks. Kraan jt. (2016) viisid läbi meta-analüüsi kaasates prospektiivsed uuringud, kus vaadeldi kanepi tarvitamise ja psühhoosi haigestumise seoseid UHR-grupis. Meta-analüüsi tulemusena ennustab kanepi tarvitamine prodromaalperioodi üleminekut psühhosiks neil, kel on diagnoositud kanepi kuritarvitamine või -sõltuvus, ent kanepi tarvitamine elu jooksul on mitte-oluline kroonilise psühhootilise häire ennustaja. Meta-analüüs Moore jt. (2007) poolt on näidanud

aga samuti kanepi tarvitamist elu jooksul kui olulist psühhoosi riski tõstvat tegurit. Marconi, Forti, Lewis, Murrat & Vassos (2016) meta-analüüsi kohaselt tõstab kanepi tarvitamine sagedusest sõltuvalt psühhoosi haigestumise riski 2-4-kordselt.

Ajukuvamismeetodite uuringute tulemuste kohaselt on teismeeas kanepi tarvitamist alustanud isikutel võrreldes täiskasvanueas alustanutega suuremad aju neuroanatomilised muutused, sh vähenenud maht mitmetes kortikaalsetes ja subkortikaalsetes (nt amügdala, hippokampus) piirkondades; valgeainetraktide kahjustused; patoloogiline ajuaktiivsus kognitiivsete ülesannete sooritamisel (ülevaade Murray, Quigley, Quattrone, Englund & Forti, 2016). Isikutel, kes on esmakordselt tarvitanud kanepit 15. või 18. eluaastaks, on suurema tõenäosusega 26. eluaastaks esinenud rohkem psühhootilisi sümptomeid kui kanepit mitte-tarvitanutel (Arsenault jt., 2002). Kanepi tarvitamine nooremas eas on seotud subpsühhootiliste sümptomite ilmnemisega nooremas eas (Dragt., jt, 2010). Meta-analüüsi tulemusena tõstab kanepi tarvitamine teismeeas kahe- kuni kolmekordselt riski täiskasvanueas psühhootilisse häiresse haigestuda ning seejuures mida nooremas eas on isik kanepit tarvitanud, seda kõrgem on risk haigestuda (Arsenault, Cannon, Witton & Murray, 2004).

Hides jt. (2009) uurisid psühhoosilaadsete elamuste (*psychotic-like experiences*; PLE) kogemise seost kanepi tarvitamisega eeldades, et psühhoosilaadsete elamuste kogemise tõenäosus on võrreldes kanepi mitte-tarvitajatest eakaaslastega kõrgem neil noorukitel (13-19-aastased), kes on tarbinud kanepit varajases eas (enne 16. eluaastat), elu jooksul regulaarselt tarbinud (vähemalt iganädalaselt) ja/või hiljuti kanepit tarbinud (viimase aasta jooksul). Ilmnes, et nii esmakordne kanepi tarbimine varajases eas kui ka kanepi tarbimine viimase aasta jooksul on seotud psühhoosilaadsete elamuste kogemisega, ent vastupidiselt autorite hüpoteesile on mitte-oluliselt seotud PLE ja regulaarne ning sage kanepi tarbimine elu jooksul. Etteaimamatut tulemust võib aidata põhjendada Corcoran jt. (2008) uuring, kus vaadeldi esmakordselt korduvmõõtmise disaini kasutades UHR-gruppi kuuluvate noorukite sümptomaatika muutumist ajas seoses kanepi tarvitamisega, et kaardistada võimalik kanepi tarvitamise episoodidest tingitud kõikumine esinevas sümptomaatikas. Ilmnes, et kanepi tarvitamise episoodidel kogeti kõige enam ärevus- ja subkliinilisi psühhootilisi sümptomeid, mis uimastivabadel perioodidel ka taandusid. Samuti leiti, et kanepi tarvitamine on seotud ka ajutiste subkliiniliste sensoorse taju ja tunnetuslike häirete ilmnemisega, ent mitte psühhoosi haigestumise riskiga. Toetudes eelkirjeldatud tulemustele võib seega oletada, et kanepi tarvitamine elu jooksul võib tõsta subkliiniliste psühhootiliste sümptomite ajutise kogemise riski, ent risk haigestuda psühhoosi kasvab siis, kui esmakordne tarvitamine jääb varajasse teismeikka.

Kanepi tarvitamist on seostatud nii skisofreenia tuumsümptomite (*schizophrenia nuclear symptoms*; SNS) kui ka skisotüüpia tunnuste (*schizotypal signs*; STS) kogemisega (Rössler jt., 2011). Lisaks psühhootilistele sümptomitele on seostatud kanepi tarbimist negatiivsete sümptomite kogemisega, ent mitte depressiooni sümptomite esinemisega (Stefanis jt., 2003). Kanepit tarvitanud ja mitte-tarvitanud skisofreeniahaigete sümptomaatikas praktiliselt puuduvad erinevused (Boydell jt., 2007).

Uurimistöö eesmärk

Käesolev uurimistöö on jätk autori seminaritööle. Uurimistöö on osa suuremast jätkuvast kliinilisest teadusuuringust, mille eesmärgiks on adapteerida esmakordselt eesti keelde ning kultuuriruumi psühhoosi haigestumise riskitaset hindav kliiniline intervjuu ERIraos Intervjuu (*Early Recognition Inventory based on IRAOS*) (Maurer, Hörmann & Schmidt, 2004) ning skriining-mõõdik ERIraos Küsimustik (Häfner, Maurer & Ruhrmann, 2004).

Seminaritöö eesmärgiks oli vaadelda ERIraos Intervjuu üldskoori ning ERIraos Intervjuu tulemuste põhjal moodustatud psühhoosi haigestumise suhtes kõrgenenud riskigruppide seoseid võimalike psühhoosi haigestumise riski ennustavate teguritega: (1) üldise toimetuleku skaala (GAF) skooriga, (2) suguvõsas esinenud psühhootiliste häirete koguarvuga, (3) kanepi tarbimisega.

Käesolevas uurimistöös vaadeldi põhjalikumalt ja suuremal valimil kanepi tarbimise ja psühhootilise häire avaldumise suhtes kõrgenenud riski seoseid. Seminaritöö tulemustest ilmnes, et kanepi tarbimine kui binaarne muutuja (on/ei ole tarbinud) on statistiliselt mitte-oluliselt seotud ERIraos Intervjuu üldskooriga ning kõrgenenud psühhoosiriski gruppi kuulumisega. Käesoleva töö eesmärgiks oli hinnata, kas kanepi tarvitamise sagedus ning vanus esmakordsel kanepi tarbimisel ennustavad kõrgenenud psühhoosiriski. Lisaks uuriti edasiarendusena, kas kõrgenenud psühhoosiriskiga uuritavate sümptomaatika erineb kanepi tarvitamise sagedusest sõltuvalt.

Hüpoteesid

H1: Kanepi tarvitamise sagedus ennustab kõrgenenud psühhoosiriski.

H2: Vanus esmakordsel kanepi tarvitamisel ennustab kõrgenenud psühhoosiriski.

H3: Psühhoosiriskiga isikute kanepi tarbimise sagedus ei ennusta erinevusi psühhoosiriskile iseloomulikus sümptomaatikas.

Meetod

Valim

Uuringus osales 145 indiviidi, kellest 67 oli meessoost ning 77 naissoost, 1 uuritava sugu oli märkimata. Uuritavate keskmine vanus oli 21.8 aastat ($SD=4.5$), noorim 14.8 aastat vana ning vanim 42.4 aastat vana. Kolme uuritava vanus oli märkimata.

Vanusekriteerium uuringus osalemiseks oli 12-45 eluaastat. Uuringusse kaasamise kriteeriumid olid lisaks: (a) nõusoleku allkirjastamine isiku ja alaealistel lisaks eestkostja poolt, (b) mees- või naissoost uuritav (c) psühhootilise häire diagnoosi puudumine, (d) eesti keele valdamine. Uuringust välja arvamise kriteeriumid olid: (a) isikul olulise kognitiivse funktsiooni häire esinemine, mis piiras suutlikkust anda enesekohaseid hinnanguid (b) isikul eelnevalt diagnoositud orgaaniline psüühikahäire ja/või mahajäämus vaimses arengus, (c) isikul raske, dekompenseerunud kehaline haigus ning uuringus osalemisele olulist mõju omavate medikamentide tarvitamine.

Võimalikke riskigruppi kuuluvaid uuritavaid kutsuti osalema psühhiaatrite ning kliiniliste psühholoogide poole pöördunud patsientide hulgast, kellel oli esinenud prodromaalperioodile viitavaid sümptomeid. Vaimse tervise spetsialistide poolt suunatud isikutest osales uuringus 84 inimest. Kontrollgruppi kutsuti vabatahtlikkuse alusel osalema kuulutuste alusel. Lõplik gruppi kuuluvus selgus aga ERIraos Intervjuu skoori põhjal.

Uuringus osalemine toimus Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee poolt aktsepteeritud informeeritud nõusoleku alusel (luba nr 241/M-31 ja 252/M-18), mis allkirjastati uuritava, vajadusel tema seadusliku esindaja ja teda informeerinud isiku poolt.

Uurimisvahendid

Psühhoosiriski hindamiseks kasutati ERIraos Intervjuud ning psühhopatoloogia täiendavaks hindamiseks olid kasutusel SANS ja SAPS skaalad.

ERIraos Intervjuu. ERIraos (*Early Recognition Inventory based on IRAOS*) Intervjuu on eesti keelde tõlgitud ja adapteerimisel olev psühhooosi haigestumise riskitaseme hindamise mõõdik (Häfner jt., 2004), mis põhineb skisofreenia avaldumist retrospektiivselt hindaval mõõdikul IRAOS (*Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia*) (Häfner jt., 1992). ERIraos Intervjuu on poolstruktureeritud intervjuu ning selle läbiviimine koosneb kahest alaosast: (1) intervjuu sotsio-demograafiliste ja anamnestiliste andmete kogumiseks ning (2) kliiniline intervjuu psühhootilise häire tekke riskitasemele iseloomulike haigustunnuste olemasolu

hindamiseks. Eesti keelde adapteerimisel oleva ERIraos Intervjuu läbiviimise protseduur ning skoorimine vastab originaalse mõõdiku kasutusjuhiste.

ERIraos Intervjuu esimene osa hõlmab uuritava taustaandmete kogumist, sh haridustee, ametialase tegevuse, usu, lähisuhete ja laste, elamistingimuste, vanemate ja õvede, esinenud somaatiliste haiguste, perekonnas esinenud vaimsete haiguste, antisotsiaalse käitumise ning narkootiliste ainete kuritarvitamise kohta. Narkootiliste ainete kuritarvitamise küsimuse puhul märgiti lisaks igale raporteeritud kuritarvitatud narkootilise ainele selle esmakordse ning viimase kuritarvitamise aeg. Lisaks raporteeritud narkootiliste ainete nimetustele märgiti üles iga tarvitatud aine keskmine tarvitamise sagedus ning võimalusel kuupäevalise täpsusega ajad, mil esimest ja viimast korda ainet tarvitati. Kodeerimisskeem ning nimekiri küsitatud narkootikumide tüüpidest on välja toodud Lisas 1.

Poolstruktureeritud kliinilise intervjuu põhjal oli võimalik hinnata 50 erineva psühhoosi prodromaalperioodile iseloomuliku sümptomi, sh APSide, BLIPSide ning baasiliste sümptomite olemasolu. ERIraos Intervjuu skoorimisleht, kus on samuti märgitud nimekiri läbi küsitatud kõikidest sümptomitest, on toodud välja Lisas 2. Iga sümptomi puhul oli võimalik skoorida kuni 4 punkti, kui intervjuueeritav andis sisult jaatava vastuse järgnevatele väidetele:

1. sümptom esineb käesolevalt;
2. sümptom on esinenud viimase 12 kuu jooksul;
3. sümptom on võimendunud viimase 12 kuu jooksul;
4. sümptom põhjustab käesolevalt stressi.

Maksimaalne võimalik koguskoor on 200 punkti. Kõrgenenud psühhoosiriski tähistab koguskoor, mis on vähemalt 30 punkti või rohkem. Kõrgenenud psühhoosirisk puudub juhul, kui koguskoor on alla 30 punkti ning esineb vähem kui 2 baasilist sümptomit ning mitte ühtegi BLIPSi ega APSi. ERIraos Intervjuu võimaldab samuti eristada varajast ning hilist prodromaalperioodi. Varajase prodromaalperioodi kriteeriumiks on vähemalt 30-punktiline üldskoor või 2 baasilise sümptomi esinemine. Hilise prodromaalperioodi indikaatoriks on vähemalt ühe APS või BLIPS sümptomi esinemine sõltumata üldskoorist.

SAPS skaala. Psühhoosi prodromaalperioodi positiivse sümptomaatika hindamiseks sobib Andreasen (1984) väljatöötatud positiivset sümptomaatikat hindav mõõdik SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) (Fulford jt., 2014). SAPS koosneb 4 erinevast sümptomite alaskaalast: (1) hallutsinatsioonid, (2) luulumõtted, (3) veider käitumine ning (4) positiivsed mõttekäigu vormilised häired. Hinnatavaid sümptomeid on kokku 30 ning lisaks antakse üldine hinnang eelnevalt nimetatud neljale sümptomite domeenile. Igale sümptomile antakse hinnang

skaalal 0-5 (0=puudub, 1=küsitav esinemine, 2=kerge esinemine, 3=mõõdukas esinemine, 4=märkimisväärne esinemine, 5=raskel kujul esinemine).

SANS skaala. Andreasen (1982) poolt väljatöötatud negatiivset sümptomaatikat hindav mõõdik SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) on sobiv vahend hindamaks ka psühhoosi prodromaalperioodi negatiivset sümptomaatikat (Fulford jt., 2014). SANS koosneb 5 erinevast sümptomite alaskaalast: (1) afekti lamenumine või nüristumine, (2) aloogia, (3) tahteaktiivsuse alanemine, apaatus, (4) anhedoonia-asotsiaalsus ning (5) tähelepanu. Hinnatavaid sümptomeid on kokku 20 ning lisaks antakse üldine hinnang eelnevalt nimetatud viiele sümptomite domeenile. Igale sümptomile antakse hinnang skaalal 0-5 (0=puudub, 1=küsitav esinemine, 2=kerge esinemine, 3=mõõdukas esinemine, 4=märkimisväärne esinemine, 5=raskel kujul esinemine).

Protseduur

Andmete kogumine algas 2014. aasta novembris ning jätkub 2017. aasta lõpuni. Töö autor liitus andmete kogumise protsessiga 2015. aasta jaanuaris.

Enamik uuringutest viidi läbi SA TÜK psühhiaatrikliiniku ambulatoorses osakonnas. Kaheksa uuringut viidi läbi ka SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla psühhiaatrikliinikus.

Uuritavad täitsid psühhootilise häire riskitaset hindava skriiningskaala, läbisid ERIraos Intervjuu ning arvutitestidel põhineva neuropsühholoogilise uuringu. Samuti andsid uuritavad veranalüüsid bioloogiliste markerite ja geneetiliste uuringute läbiviimiseks. Uuringupäeval osales maksimaalselt 2 uuritavat, kes ei puutunud teineteisega uuringu läbiviimise ajal kokku.

Kõigi eelpool nimetatud uuringu etappide läbimiseks kulus iga kontrollgruppi kuuluva uuritava puhul keskmiselt 4.5 tundi, ent riskigrupi kuuluvate uuritavatega varieerus kuluv aeg vastavalt indiviidile, ulatudes kuni 6 tunni pikkuseks.

ERIraos Intervjuu viisid läbi kaks juhuslikku hindajat võimalikust 10 hindajast. ERIraos Intervjuu sotsio-demograafiliste andmete kohta küsis ja täitis vastava küsimuste paketi juhuslikkuse alusel üks intervjuueerijatest. Teine intervjuueerija tegi vajadusel märkmeid ning küsis täpsustavaid küsimusi. ERIraos Intervjuu kliinilise intervjuu osa viis läbi samuti juhuslikkuse alusel üks intervjuueerija, ent mõlemad intervjuueerijad tegid märkmeid ning skoorisid hinnangud iseseisvalt. Teine intervjuueerija sai vajadusel küsida täpsustavaid küsimusi.

Pärast ERIraos Intervjuu läbiviimist hindasid kliinilise intervjuu läbiviijad iseseisvalt uuritava seisundit psühhiaatrilise hinnangu lühiskaalal (*Brief Psychiatric Rating Scale*; BPRS) ning SANS ja SAPS skaalal. Samuti hinnati uuritava toimetulekut järgmiste mõõdikutega: üldise kliinilise hinnangu (*Clinical Global Impression*; CGI), üldise toimetuleku skaala (*Global*

Assessment of Functioning; GAF) ning isikliku ja sotsiaalse toimetuleku (*Personal and Social Performance Scale*, PSP) skaala.

Töö autor osales kõikidel eelpool nimetatud uuringu etappidel, v.a vereanalüüside võtmisel ning neuropsühholoogilise uuringu läbiviimisel. Käesolevas töös on kasutatud vaid ERIraos Intervjuu ning SANS ja SAPS skaala abil kogutud andmeid.

Muutujad

Andmeanalüüsi kaasati ERIraos Intervjuu kliinilise intervjuu abil kogutud andmetest järgmised muutujad: (1) ERIraos Intervjuu üldskoor ning (2) BLIPSide, (2) APSide ja (3) baasiliste sümptomite koguarv. Samuti moodustati uued muutujad:

Riskigrupp. Vastavalt ERIraos Intervjuu kliinilise intervjuu üldskoorile ning BLIPSide, APSide ja baasiliste sümptomite arvule jagati uuritavad 3 riskigruppi arvestades järgmisi kriteeriumeid:

1. Puudub kõrgeenenud psühhoosirisk ehk koguskoor on <30 ning puuduvad BLIPSid, APSid ja baasilised sümptomid.
2. Varajane prodromaalperiood ehk koguskoor on ≥ 30 või esineb vähemalt 2 baasilist sümptomit.
3. Hiline prodromaalperiood ehk olenemata koguskoorist esineb vähemalt 1 BLIPS või 1 APS.

Kanepi tarvitamise sagedus. Iga uuritava kohta märgiti üks järgnevatest kanepi tarvitamise sagedustest: "rohkem kui kord igapäevaselt", "rohkem kui kord iganädalaselt", "rohkem kui kord igakuiselt", "rohkem kui kord igaaastaselt", "vähem kui kord igaaastaselt", "mitte kunagi".

Gruppide väiksuse tõttu moodustati 3 uut gruppi. Sarnaselt Rössler jt. (2011) uuringule moodustati sagedaste tarvitajate grupp, kuhu kuuluvad need uuritavad, kes on tarvitanud kanepit rohkem kui kord igapäevaselt, -nädalaselt või -kuiselt. Väheste tarvitajate grupi moodustasid need, kes on tarvitanud kanepit rohkem või vähem kui kord igaaastaselt. Mitte kunagi kanepit tarvitanud uuritavad jäid eraldiseisvaks grupiks.

Vanus esmakordsel kanepi tarvitamisel. Et leida, mis vanuses tarbisid uuritavad esmakordselt kanepit, moodustati uus muutuja, milleks lahutati kanepi esmakordse tarbimise kuupäevast uuritava sünnikuupäev.

SANS skoor. Iga uuritava kohta arvutati negatiivse sümptomaatika esinemismäära väljendav üldskoor, milleks on liidetud kokku 20 sümptomi hinnangud ning viiele sümptomite domeenile antud üldised hinnangud.

SAPS skoor. Iga uuritava kohta arvutati positiivse sümptomaatika esinemismäära väljendav üldskoor, milleks on liidetud kokku 30 sümptomi hinnangud ning neljale sümptomite domeenile

antud üldised hinnangud.

Andmeanalüüs

Andmete töötlemiseks ja visualiseerimiseks kasutati vabavaralist statistilise analüüsi programmi RStudio (versioon 1.0.136, RStudio Team, 2016). Kasutatud on multinominaalset logistilist regressioonanalüüsi (*multinomial logistic regression*) ja lineaarset regressioonanalüüsi (*simple linear regression analysis*). Multinominaalse logistilise regressioonanalüüsi läbiviimiseks kasutati lisamoodulit mlogit ning samanimelist funktsiooni.

Tulemused

Kirjeldav statistika

Käesoleva uurimistöö valimisse kuulub 145 indiviidi, kellest kõrgenenud psühhoosiriskita gruppi kuulub 75 isikut (51.7%), varajasse prodromaalperioodi gruppi kuulub 24 isikut (16.6%) ning hilisesse prodromaalperioodi gruppi kuulub 46 (31.7%) isikut. See tähendab, et kõrgenenud psühhoosiriskiga on 70 isikut (48.3%) valimist.

Kanepi tarvitamist raporteeris 79 (54.5%) uuritavat. Sageda kanepi tarbimise gruppi kuulub 21 isikut (14.5%), vähese kanepi tarbimise gruppi 58 isikut (40%) ning mitte-tarvitajate gruppi 66 isikut (45.5%).

I hüpotees: Kanepi tarvitamise sagedus ennustab kõrgenenud psühhoosiriski

Riskigruppide lõikes raporteeris kanepi tarvitamist ligikaudu 30% kõrgenenud riskita gruppi ning ligikaudu 6% varajasse prodromaalperioodi ja ligikaudu 19% hilisesse prodromaalperioodi gruppi kuuluvatest uuritavatest. Vähest kanepi tarbimist raporteerinud uuritavatest kuulub enamik (63.8%) kõrgenenud riskita gruppi ning sagedat kanepi tarbimist raporteerinud uuritavatest kuulub enamik (62%) hilise prodromaalperioodi gruppi. Täpsem ülevaade kanepi tarvitamise sageduste protsentuaalsest jaotusest riskigruppide lõikes on vaadeldav Tabelis 1.

Tabel 1. Kanepi tarvitamise sageduse jaotus riskigruppide lõikes

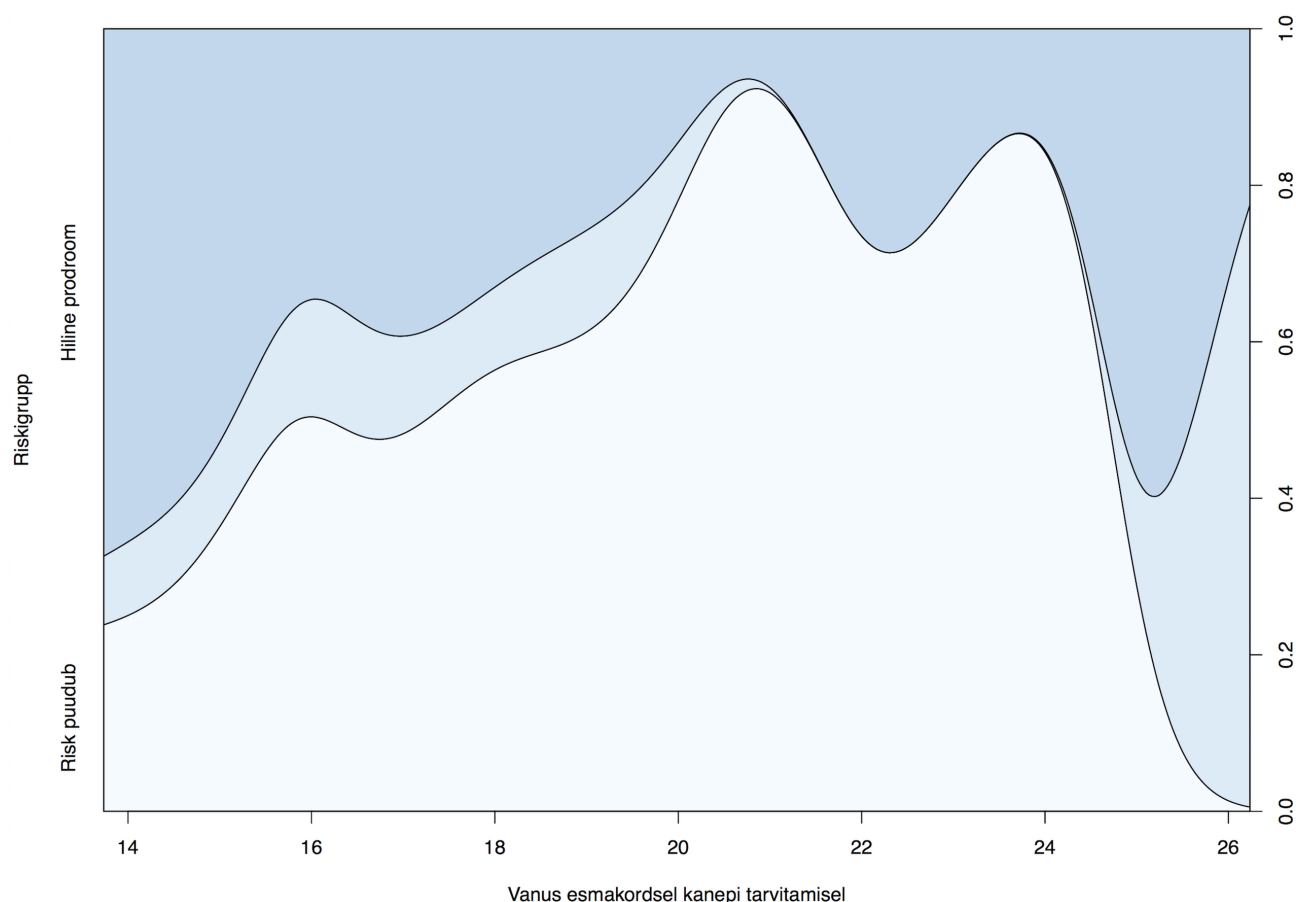
	Kõrgenenud risk puudub	Varajane prodromaalperiood	Hiline prodromaalperiood	Σ
Ei ole kanepit tarvitanud	32 (22,1%)	15 (10,3%)	19 (13,1%)	66 (45,5%)
Vähene kanepi tarbimine	37 (25,5%)	7 (4,8%)	14 (9,7%)	58 (40%)
Sage kanepi tarbimine	6 (4,1%)	2 (1,4%)	13 (9%)	21 (14,5%)

Kontrollimaks, kas kanepi tarbimise sagedus ennustab riskigruppi kuulumist, viidi läbi multinominaalne logistiline regressioonanalüüs, kus sõltuvaks muutujaks oli riskigrupp (kõrgenenud risk puudub, varajane prodromaalperiood, hiline prodromaalperiood) ning sõltumatuteks muutujateks kanepi tarvitamise sagedus (ei ole tarvitanud, vähene tarvitamine, sage tarvitamine), sugu ja vanus. Esmalt hinnati muutujate multikollineaarsust ehk vaadati variatiivsuse inflatsiooni faktorit (VIF), mille väärtus ei viidanud muutujatevahelisele multikollineaarsusele ($VIF < 10$). Samuti vaadati, kas logaritmilisele kujule teisendatud pidev sõltumatu muutuja (vanus) on lineaarses seoses kategooriaalse sõltuva muutujaga (riskigrupp) ning ilmnas, muutujatevaheline statistiline seos on mitte-oluline ($p > 0.05$) ehk logit-i lineaarsuse eeldus on täidetud.

Kanepi tarbimise põhjal ennustatavat tõenäosust kuuluda varajasse või hilisesse prodromaalperioodi gruppi võrreldi tõenäosusega kuuluda kõrgenenud psühhoosiriskita gruppi. Ilmnas, et saadud ennustusmudel on statistiliselt oluline (McFadden $R^2 = 0.11$, $\chi^2 = 30.1$, $p=0.001$), ent kanepi tarvitamise sagedus on statistiliselt mitte-oluline varajasse ($p=0.71$) ja hilisesse ($p=0.64$) prodromaalperioodi gruppi kuulumise ennustaja.

II hüpotees. Vanus esmakordsel kanepi tarvitamisel ennustab kõrgenenud psühhoosiriski.

Kanepi tarvitamist raporteerinud uuritavatest ($N=79$) märgiti 76 uuritava vanus esmakordsel kanepi tarbimisel. Keskmiselt tarvitati kanepit esmakordselt vanuses 18.3 aastat ($SD=2.78$). Noorim esmakordne tarbija oli 13.7 aastat vana ning vanim 26.3 aastat vana. Riskigruppide osakaalu vanuse lõikes näitab Joonis 1.



Joonis 1. Riskigrupi kuulumise seos kanepi esmakordse tarvitamise vanusega

Kontrollimaks, kas vanus esmakordse kanepi tarvitamisel ennustab riskigrupi kuulumist, viidi läbi multinominaalne logistiline regressioonanalüüs, kus sõltuvaks muutujaks oli riskigrupp (kõrgenenud risk puudub, varajane prodromaalperiood, hiline prodromaalperiood) ning sõltumatuteks muutujateks vanus esmakordse kanepi tarbimisel, sugu ja vanus. Esmalt hinnati muutujate multikollineaarsust ning leiti, et muutujatevahelisele multikollineaarsusele puudub ($VIF < 10$). Seejärel analüüsiti, kas logaritmilisele kujule teisendatud pidevad sõltumatud muutujad (vanus, kanepi esmatarbimise vanus) on lineaarses seoses kategooriaalse sõltuva muutujaga (riskigrupp). Ilmnes, muutujatevaheline statistiline seos on mitte-oluline ($p > 0.05$) ehk logit-i lineaarsuse eeldus on täidetud.

Kanepi esmatarbimise vanuse põhjal ennustatavat tõenäosust kuuluda varajasse või hilisesse prodromaalperioodi gruppi võrreldi tõenäosusega kuuluda kõrgenenud psühhoosiriskita gruppi. Saadud regressioonimudel on statistiliselt oluline ning selgitab 17% riskigrupi kuulumise variatiivsusest (McFadden $R^2 = 0.17$, $\chi^2 = 24.3$, $p = 0.007$). Ilmnes, et kanepi esmatarbimise vanus

on statistiliselt oluline varajasse prodromaalgruppi kuulumise ennustaja ($\text{Exp}(B) = 0.19$, $b = -1.67$, $p = 0.03$, 95% CI [0.04, 0.82]), ent mitte hilisesse prodromaalgruppi kuulumise ennustaja ($p = 0.15$).

Varajasse prodromaalgruppi kuulumise suuremat tõenäosust võrreldes riskita gruppi kuulumise tõenäosusega ennustab statistiliselt oluliselt samuti vanus ($\text{Exp}(B) = 0.25$, $b = -1.38$, $p = 0.02$, 95% CI [0.08, 0.81]) ning uuritava vanuse ja kanepi esmatarbimise vanuse interaktsioon ($\text{Exp}(B) = 1.07$, $b = 0.07$, $p = 0.02$, 95% CI [1.01, 1.13]). Täpsem ülevaade tulemustest on toodud Tabelis 2.

Tabel 2. H2 multinominaalse logistilise regressioonanalüüsi mudel

H2 mudel [McFadden $R^2 = 0.17$, $\chi^2 = 24.3$, $p = 0.007$]

					95% CI	
	Exp(B)	SE	t	p	2.5%	97.5%
Risk puudub vs. varajane prodroom						
Konstant	1.65E+14	14.4	2.27	0.02*	9.08E+01	3E+26
Vanus	0.25	0.6	-2.31	0.02*	0.08	0.81
Naissugu (vs. meessugu)	0.01	5.65	-1.04	0.30	4.31E-08	1.78E+02
Kanepi esmatarbimise vanus	0.19	0.75	-2.22	0.03*	0.04	0.82
Naissugu x Kanepi esmatarbimise vanus	1.30	0.3	0.90	0.38	0.72	2.35
Vanus x Kanepi esmatarbimise vanus	1.07	0.03	2.30	0.02*	1.01	1.13
Risk puudub vs. hiline prodroom						
Konstant	1.69E+09	12.32	1.72	0.08	0.05	5.21E+19
Vanus	0.42	0.5	-1.71	0.09	0.16	1.13
Naissugu (vs. meessugu)	7.46	5.27	0.38	0.70	2.40E-04	2.26E+05
Kanepi esmatarbimise vanus	0.39	0.65	-1.45	0.15	0.11	1.40
Naissugu x Kanepi esmatarbimise vanus	0.81	0.29	-0.70	0.48	0.46	1.45
Vanus x Kanepi esmatarbimise vanus	1.04	0.03	1.45	0.15	0.99	1.09

Märkus: Exp(B) - regressioonikordaja; SE - standardviga; CI - usaldusintervall; * - $p < 0.05$

III hüpotees. Psühhoosiriskiga isikute kanepi tarbimise sagedus ei ennusta erinevusi psühhoosiriskile iseloomulikus sümptomaatikas

Kõrgenenud psühhoosirisk ehk varajane või hiline prodromaalperiood tuvastati koguvalimist 70 uuritaval ehk 48.3%-l, kelle hulgast raporteeris 51.4% kanepi tarvitamist. Kontrollimaks, kas varajase ja hilise prodromaalperioodi gruppi kuuluvate inimeste sümptomaatika erineb sõltuvalt kanepi tarvitamise sagedusest, viidi läbi 6 lineaarset regressioonanalüüsi. Uuriti, kas kanepi tarbimise sagedus ennustab SANS ja SAPS skaalal mõõdetud üldskoori ning ERIraos Intervjuu põhjal hinnatud üldskoori ja APSide, BLIPSide, baasiliste sümptomite koguarvu. Ilmnesid statistiliselt mitte-olulised seosed nii SANS ($p=0.15$) ja SAPS skaala üldskoori ($p=0.6$) kui ka ERIraos Intervjuu üldskoori ($p=0.67$) ja APSide ($p=0.41$), BLIPSide ($p=0.36$) ning baasiliste sümptomite ($p=0.16$) koguarvu ennustusmodelites.

Järeldused ja arutelu

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli uurida kanepi tarvitamise sagedust ning vanust esmakordsel kanepi tarvitamisel kui psühhoosi haigestumise riskitaset mõjutavaid tegureid. Samuti vaadeldi, kas kanepi tarvitamise sagedus ennustab erinevusi psühhoosi prodromaalperioodile iseloomulikus sümptomaatikas. Psühhoosi haigestumise riskitaset hinnati ERIraos Intervjuu abil, mis võimaldas eristada kõrgenenud riskigruppi kuuluvatest isikutest eraldi varajasse või hilisesse prodromaalperioodi gruppi kuulujad.

Kanepi tarvitamise sagedus

Uurimistöös vaadeldi esmalt, kas kanepi tarvitamise sagedus ennustab kõrgenenud psühhoosiriski. Ilmnes, et kanepi tarvitamise sagedus on mitte-oluline kõrgenenud psühhoosiriski ennustaja. Saadud tulemus on kooskõlas varasemate teadustööde tulemustega, mille kohaselt on kanepi tarvitamise sagedus mitte-oluline kõrgenenud psühhoosiriskiga indiviidide psühhoosi haigestumise ennustaja (Phillips jt., 2002; Yung, Phillips, Yuen & McGorry, 2004; Corcoran jt., 2008; Dragt jt., 2010; Auther jt., 2012; Kraan jt., 2016).

Samas on esitatud ka vastanduvaid seisukohti. Marconi jt. (2016) meta-analüüsi kaasatud uuringutes mõõdeti kanepi tarvitamist erinevalt: sageduse, kestuse ning samuti kanepi tarvitamise, kuritarvitamise või -sõltuvuse kliinilise diagnoosina. Vaatamata erinevatele mõõtmisviisidele järeldati uuringute tulemuste üleselt, et kõrgem kanepi tarbimise tase ennustab kõrgemat psühhoosi haigestumise riski.

Samas tuleb täheldada, et käesoleva uurimistöö raames vaadeldavas valimis kuulus kanepit tarvitanud uuritavatest 73.4% vähese kanepi tarvitamise gruppi, kuhu kuulusid kõik need uuritavad, kelle kanepi tarbimise sageduseks märgiti “rohkem kui kord aastas” või “vähem kui kord aastas”. Sagedase kanepi tarvitamise grupi moodustasid uuritavad, kelle kanepi tarbimise sageduseks märgiti “rohkem kui kord kuus”, “rohkem kui kord nädalas” või “rohkem kui kord igapäevaselt”. Seetõttu on võimalik, et vähese kanepi tarvitamise gruppi kuulunud uuritavate kanepi tarbimise kestus ning koguarv on marginaalne ning seega nõrgalt seotud kõrgeenenud psühhoosiriskiga.

Uuringusse kutsuti osalema nii vabatahtlikke kuulutuste alusel kui ka neid isikuid, kes on pöördunud psühhiaatri ja/või kliinilise psühholoogi vastuvõtule. Valimis on ülekaalus need uuritavad, kes on suunatud psühhiaatrite ning kliiniliste psühholoogide poolt, mistõttu on enamik uuritavatest ise abi otsinud. On võimalik, et need isikud, kes kanepit sagedasti kuritarvitavad, pole motiveeritud psühhiaatrilist abi otsima, sest nad ei taju selleks vajadust (ülevaade Yung & McGorry, 2007). Kanepi sage kuritarvitamine eeldab selle regulaarset hankimist, mistõttu võib olla säilinud subjektiivselt rahuldav üldise ja sotsiaalse funktsioneerimise võime. Seega jäi arvatavasti sagedase kanepi tarvitamise grupi osakaal kanepit tarvitanud uuritavate liiga väikseks, et näidata olulisi seoseid kõrgeenenud psühhoosiriskiga.

Vanus esmakordselt kanepi tarbimisel

Uurimistöö eesmärgiks oli vaadelda, kas vanus esmakordsel kanepi tarvitamisel ennustab kõrgeenenud psühhoosiriski. Käesoleva uurimistöö valimisse kuulus 76 kanepit tarvitanud uuritavat, kelle vanus esmakordsel kanepi tarbimisel jäi vahemikku 13.7-26.3 aastat. Keskmine vanus esmakordsel kanepi tarvitamisel oli 18.3 aastat ning mediaanvanuseks 18 aastat. Tulemustest ilmnes, et käesolevas uurimistöös vaadeldavas valimis on varajasse prodromaalperioodi kuulumise risk kõrgem neil uuritavatel, kes uuringus osalemise ajal olid nooremad. Vanuse kasvades ühe aasta võrra vähendab riski kuuluda varajasse prodromaalperioodi gruppi 4 korda. Samuti ilmnes, et noorem vanus kanepi esmatarbimisel ennustab varajasse, ent mitte hilisesse prodromaalgruppi kuulumist. Ühe aasta võrra vanem iga kanepi esmatarbimisel vähendab riski kuuluda varajasse prodromaalperioodi gruppi 5 korda. Ka varasemalt on leitud, et kanepi tarbimise vanus ning kõrgeenenud psühhoosiriski tase on pöördvõrdelises suhtes - mida nooremas eas kanepit tarbida, seda kõrgem on risk haigestuda psühhooosi (Arsenault, Cannon, Witton & Murray, 2004).

Lisaks selgus tulemustest, et uuritava vanuse kasvades ühe ühiku võrra suureneb 7% võrra tõenäosus, et vanemas eas kanepit esmakordselt tarvitanud uuritavad kuuluvad varajasse prodromaalgruppi. Siinkohal tuleb silmas pidada, et tegemist on läbilõikeuuringuga, kus uuriti

erinevas vanuses isikuid samas ajahetkes. Võib eeldada, et kanepi levik ja kättesaadavus on Eestis ajaga suurenenud, mistõttu käesolevalt vanematel uuritavatel ei olnud nooremas eas kanep sarnase levikuga. Vanemate uuritavate vanemas eas esmakordne kanepi tarbimine võib olla seega tingitud kanepi hankimise ja tarbimise võimaluse suurenemisest viimastel aastatel. Samuti on võimalik, et neil uuritavatel, kes olid vaadeldavas valimis nii vanemas eas esmatarbijad kui ka intervjuerimise hetkel vanemas vanuses, ulatus kanepi esmatarbimisest tingitud mõju vaimsele tervisele aastasse, milles esinevat sümptomaatikat kliinilise intervjuu käigus hinnati.

Kanepi tarbimisega kaasneva psühhoosiriski tõusu suhtes on seega haavatavamad teismelised ning eeskätt need esmatarbijad, kes on nooremad kui 16-aastased (Arsenault jt., 2002; Hides jt., 2009). Käesolevas valimis oli keskmine esmakordne kanepi tarbija aga täisealine. Uuritavaid, kes tarbisid esmakordselt kanepit alaealisena oli valimis 38. Neid uuritavaid, kes tarbisid esmakordselt kanepit nooremana, kui 16-aastasena, oli 17. Põhjapanevamate tulemuste tegemiseks tuleb jätkata valimi mahu suurendamisega eeskätt teismeeas esmatarbijate osas.

Kanepitarvitajate prodromaalperioodi sümptomaatika

Uurimistöö eesmärgiks oli võrrelda kõrgenenud psühhoosiriskiga kanepitarvitajate ja mitte-tarvitajate erinevusi psühhoosi prodromaalperioodile iseloomulikes sümptomites. Uurimistöö autorile teadaolevalt ei ole seni sellisel viisil prodromaalsümptomite erinevusi uuritud. Kanepi mitte-tarvitajate ja -tarvitajate võimalike erinevuste kaardistamine prodromaalperioodile iseloomustavas sümptomaatikas võib tuua selgust selles, kas ja millised on kanepi- ja idiopaatilise psühhoosi patogeneesi mehhanismide erinevused.

Uurimistöös vaadeldi psühhoosiriskiga kanepitarvitajate ja mitte-tarvitajate erinevusi positiivse ja negatiivse sümptomaatika, BLIPSide ehk lühiajalise kestusega ja ise-limiteeruvate intensiivsete psühhootiliste sümptomite, APSide ehk alaläviste psühhootiliste sümptomite, baasiliste sümptomite ning ERIsos intervjuu üldskoori vahel. Tulemustest ilmnes, et kanepi tarvitamise sagedus ei ennusta eelpool nimetatud sümptomaatikas erinevusi.

Varasemalt on leitud, et skisofreeniahaigete sümptomaatika praktiliselt ei erine sõltuvalt sellest, kas skisofreeniasse haigestumisele eelneval perioodil tarvitati kanepit või mitte (Boydell jt., 2007). Kuna kõrgenenud psühhoorisik ning skisofreenia asuvad samal psühhoosi kontiinumil ning on seega ühise etioloogiaga, on ootuspärane, et sümptomaatilised erinevused puuduvad samuti kanepitarvitajatest ja mitte-tarvitajatest kõrgenenud psühhoosiriskiga isikute seas.

Taaskord tuleb aga suhtuda tulemustesse ettavaatlikkusega, sest kanepitarvitajatest on vähese kanepi tarvitamise grupi osakaal suurem võrreldes sagedase kanepi tarvitamise grupiga, mis

võib tingida selle, et kanepi tarvitamise mõju psühhoosi prodromaaperioodile iseloomulikule sümptomaatikale on selles valimis marginaalne. Täpsemate järelduste tegemiseks peab kaasama jätku-uuringusse suuremal hulgal sagedaseid kanepi tarvitajaid.

Töö piirangud ja võimalikud edasiarendused

Uurimistöö keskseks eesmärgiks oli kanepi tarbimise ning psühhoosiriski seose uurimine, ent seejuures ei võetud arvesse teiste võimalike illegaalsete uimastite tarbimist. On pakutud välja, et psühhoosi haigestuvad suurema tõenäosusega need kanepitarvitajad, kes on ka teisi illegaalseid uimasteid tarvitanud (Arsenault, 2002). Seetõttu oleks oluline eristada erinevate uimastite mõju. On leitud, et psühhootilisi sümptomeid toob esile samuti amfetamiinitüüpi stimulantide (Bramness & Rognli, 2016), lüsergiinhappe dietüülamiidi (LSD) (ülevaade De Gregorio, Comai, Posa & Gobbi, 2016), kokaiini (ülevaade Roncero jt., 2014) tarbimine.

Uurimistöös ei võetud arvesse kanepi tarvitamise kestust. Vaadeldavas valimis võis olla uuritavaid, kes on tarvitanud kanepit sagedasti vaid lühikese ajaperioodi vältel, mistõttu ei ole kanepi mõju vaimsele tervisele veel täielikult avaldunud. Samuti ei võetud uurimistöös arvesse seda, millal kanepit tarvitanud uuritavad viimati kanepit tarbisid. Kanepi tarbimine viimase aasta jooksul on kanepi tarvitamise sageduse kõrval olulisem psühhoosilaadsete elamuste kogemise ennustaja (Hides jt., 2009). Ka kõrgeenenud psühhoosiriskiga indiviidide haigestumist psühhoosi ennustab kanepi tarvitamise sageduse kõrval olulisemalt diagnoositud kanepisõltuvus, mida võib samuti käsitleda kui kanepi tarbimist käesolevalt (Kraan jt., 2016). Käesoleva uurimistöö valimisse ei kuulunud uuritavaid, kel oleks diagnoositud kanepisõltuvus. Psühhoosi haigestumise ja kanepi tarvitamise seost on näidatud varasemates teadustöodes ka sõltuvana annuse suurusest (Zammit jt., 2002; Arsenault jt., 2004; Di Forti jt., 2014), mida samuti käesoleva uurimistöö raames ei olnud võimalik arvesse võtta.

Lisaks psühhootilistele häiretele on käsitletud kanepi tarvitamist ka kui võimaliku ärevushäirete (ülevaade Crippa jt., 2009), depressiooni (Dakwar jt., 2011), maania (Bally, Zullino & Aubry, 2014) riskifaktorina. Käesoleva uurimistöö käigus ei hinnatud uuritavate kogu võimaliku psühhopatoloogia esinemismäära struktureeritud viisil. Sellegipoolest võimaldab ERiraos Intervjuu, mis küll eeskätt hindab psühhoosi prodromaalperioodi sümptomaatikat, kaardistada lisaks veel meeleolu- ja ärevushäiretele iseloomulikke sümptomeid, unehäireid, muutuseid söögiisus jm mittespetsiifilisi psühhopatoloogilisi sümptomeid. Muu häire või sellele viitavate subkliiniliste sümptomite esinemine ei välista kõrgeenenud psühhoosiriski olemasolu, mistõttu polnud uuringu eesmärgiks kaasata vaid need uuritavad, kel esinevad ainult psühhoosi prodromaalperioodile

iseloomulikud sümptomid.

Seni puudub selge arusaam sellest, kas ja millistel juhtudel tõstab kanepi tarbimine otseselt psühhoosiriski või on teiste tegurite poolt vahendatud riskifaktor. Semple, McIntosh & Lawrie (2005) arvamusel kohaselt võib kanepi otsene psühhoosiriski tõsev mõju olla vaadeldav juhtudel, kui esmakordne kanepi tarbimine toimub varases vanuses. Dagenhardt, Hall & Lynskey (2003) kanepi tarvitamise ja psühhoosi haigestumise interaktsiooni matemaatiline modelleerimise tulemus toetab hüpoteesi, et kanepi tarvitamine soodustab psühhoosi haigestumist haavatavatel indiviididel ning otsest põhjuslikku seost kanepi tarvitamise ning psühhoosi haigestumise vahel ei tuvastatud. Tournier, Sorbara, Gindre, Swendsen & Verdoux (2003) uurisid haavatavust kui kanepi tarvitamise ja psühhoosilaadsete kogemuste interaktsiooni vahendajat kogemuse väljavõtte meetodi abil ning leidsid, et kõrge haavatavus (subpsühhootiliste sümptomite kogemine viimase kuu jooksul) vahendab kanepi tarvitamise mõju psühhoosilaadsete kogemuste esinemisele. Võrreldes indiviididega, kel on madal haavatavuse tase, raporteerisid kõrge haavatavusega indiviidid enam kanepi tarbimisest tingitud ebatavalisi tajuelamusi.

On võimalik, et osa skisofreeniasse haigestunud indiviididest on bioloogiliselt haavatavamad uimastite kuritarvitamisest tingitud aju tasustussüsteemide muutuste suhtes (Potvin, Stip & Roy, 2003). Samuti on leitud tõendust sellele, et katehhool-O-metüültransferaas (COMT) Val158Met genotüüp võib vahendada kanepi tarvitamise mõju psühhootiliste sümptomite ilmnemisele (Henquet jt., 2006).

Eeltoodule tuginedes on kanepi tarvitamise kui psühhoosiriski tõstva teguri uurimisel võimalikuks oluliseks edasiarenduseks kaasata lisaks kanepi tarvitamise sageduse ning esmatarbimise vanusele kanepi tarvitamise kestus, annus ning viimane tarbimisaeg. Samuti on väga oluline võtta arvesse teiste uimastite tarbimine ning uurida võimalikke bioloogilise haavatavuse mehhanismide toimet.

Kokkuvõte

Psühhootiliste häirete uurimises on viimase paarikümne aasta jooksul liikunud uurimissuund enam psühhoosiriski tuvastamisele ning subkliiniliste psühhootiliste sümptomite vahendavate faktorite välja selgitamisele, et parandada varajase sekkumise ravivõimalusi. Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli uurida teadaolevalt esmakordselt Eestis kanepi tarvitamise sagedust ning vanust esmakordsel kanepi tarvitamisel kõrgenenud psühhoosiriski ennustajatena. Samuti vaadeldi, kas kanepi tarvitamise sagedus ennustab kõrgenenud psühhoosiriskiga isikute sümptomaatikas erinevusi.

Selgus, et kanepi tarvitamise sagedus on mitte-oluline psühhoosiriski ennustaja. Vanus esmakordsel kanepi tarbimisel ennustab varajasse, ent mitte hilisesse prodromaalgruppi kuulumist. Seejuures leiti, et varajasse prodromaalperioodi kuulumise tõenäosus on suurem noorematel kanepi esmatarbijatel. Psühhoosiriskiga uuritavate sümptomaatika ei erinenud kanepi tarvitajate ning mitte-tarvitajate vahel.

Tänuavaldused

Tänan oma suurepäraseid juhendajaid Liina Haringut, Karin Tähte ning Martin Kolnest kannatlikkuse, toetuse ning hariva juhendamise eest!

Kasutatud kirjandus

- Addington, J., Case, N., Saleem, M. M., Auther, A. M., Cornblatt, B. A., & Cadenhead, K. S. (2013). Substance use in clinical high risk for psychosis: a review of the literature. *Early Intervention in Psychiatry* 8(2), 104–12. doi:10.1111/eip.12100.
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 784–788.
- Andreasen, N. C. (1984). Scale for the assessment of positive symptoms. Iowa city: University of Iowa press.
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 1483–5.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325(7374), 1212–3.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry*, 184(2), 110–17. doi:10.1192/bjp.184.2.110.
- Auther, A. M., McLaughlin, D., Carrión, R. E., Nagachandran, P., Correll, C. U. & Cornblatt, B. A. (2012). Prospective study of cannabis use in adolescents at clinical high risk for psychosis: impact on conversion to psychosis and functional outcome. *Psychological Medicine* 42(12), 2485–97. doi:10.1017/S0033291712000803.
- Bally, N., Zullino, D., & Aubry, J.-M. (2014). Cannabis use and first manic episode. *Journal of Affective Disorders*, 165, 103–108.
- Bechdolf, A., Ruhrmann, S., Wagner, M., Kühn, K. U., Janssen, B., Bottlender, R., Wieneke, A., Schulze-Lutter, F., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2005). Interventions in the initial prodromal states of psychosis in germany: concept and recruitment. *The British Journal of Psychiatry*, 187(48), s45–48.
- Boydell, J., Dean, K., Dutta, R., Giouroukou, E., Fearon, P. & Murray, R. (2007). A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 203–10. doi:10.1016/j.schres.2007.03.014.
- Bramness, J. G., & Rognli, E. B. (2016). Psychosis induced by amphetamines. *Curr Opin Psychiatry*, 29(4), 236–41.

- Cantor-Graae, E., & Selten, J.-P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 12–24.
- Cardno, A. G., Rijsdijk, F. V., Sham, P. C., Murray, R. M., & McGuffin, P. (2002). A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), 539–45.
- Carr, V. J., Neil, A. L., Halpin, S. A., Holmes, S., & Lewin, T. J. (2003). Costs of schizophrenia and other psychoses in urban Australia: findings from the low prevalence (psychotic) disorders study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 37(1), 31–40.
- Chiliza, B., Oosthuizen, P., & Emsley, R. (2008). First-episode psychosis: an update. *South African Journal of Psychiatry*, 14(1), 14-19.
- Corcoran, C., Kimhy, D., Stanford, A., Khan S., Walsh, J., Thompson, J., Schobel, S., Harkavyfriedman, J., Goetz, R., & Colibazzi, T. (2008). Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 106, (2–3), 286–93. doi:10.1016/j.schres.2008.08.008.
- Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Martin-Santos, R., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2009). Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*, 24(7), 515-523.
- Dakwar, E., Nunes, E. V., Bisaga, A., Carpenter, K. C., Mariani, J. P., Sullivan, M. A., Raby, W. N., & Levin, F. R. (2011). A comparison of independent depression and substance-induced depression in cannabis-, cocaine-, and opioid-dependent treatment seekers. *The American Journal of Addiction*, 20(5), 441-446.
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence*, 71, 37–48.
- De Gregorio, D., Comai, S., Posa, L., & Gobbi, G. (2016). D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a model of psychosis: mechanism of action and pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), 1953. doi:10.3390/ijms17111953
- Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S. A., Marconi, A., La Cascia, C., Marques, T. R., Pariente, C. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophrenia Bulletin*, 40, 1509–1517.
- Dragt, S., Nieman, D. H., Becker, H. E., van de Fliert, R., Dingemans, P. M., de Haan, L., van Amelsvoort, T. A., & Linszen, D. H. (2010). Age of onset of cannabis use is associated with age of onset of high-risk symptoms for psychosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55, 165–171.

- Fulford, D., Pearson, R., Stuart, B. K., Fisher, M., Mathalon, D. H., Vinogradov, S., Loewy, R. L. (2014). Symptom assessment in early psychosis: the use of well-established rating scales in clinical high-risk and recent-onset populations. *Psychiatry Research*, 220, 1077-1083.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., jt. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 70(1), 107. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.269.
- Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., jt. (2004). Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(2), 117–28. doi:10.1007/s00406-004-0508-z.
- Häfner, H., & Maurer, K. (2006). Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry*, 5(3), 30–138.
- Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananás, L., Drukker, M., Ramaekers, J. G., & van Os, J. (2006). An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects of psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2748-57.
- Häfner, H., Riecher-Rössler, A., Hambrecht, M., Maurer, K., Meissner, S., Schmidtke, A., Fätkenheuer, B., Löffler, W., van der Heiden, W. (1992). IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6(3), 209-223.
- Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Bottlender, R., Möller, H. J., Gaebel, W., Wölwer, W. (2004). Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254, 117–128.
- Huber, G., & Gross, G. (1989). The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Prog*, 80(12), 646-52.
- Hides, L., Lubman, D. I., Buckby, J., Yuen, H. P., Cosgrave, E., Baker, K., & Yung, A. R. (2009). The association between early cannabis use and psychotic-like experiences in a community adolescent sample. *Schizophrenia Research*, 112(1–3), 130–35. doi:10.1016/j.schres.2009.04.001.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., & van Os, J. (2005) The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin* 31(3), 608–12. doi:10.1093/schbul/sbi027.

- Johns, L. C., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical Psychology Review* 21(8), 1125–41.
- Kraan, T., Velthorst, E., Koenders, L., Zwaart, K., Ising, H. K., van den Berg, D., de Haan, L., & van der Gaag, M. (2016). Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 46(4), 673–81. doi:10.1017/S0033291715002329.
- Krabbendam, L. (2005). Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence - conditional on genetic risk. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 795–99. doi:10.1093/schbul/sbi060.
- Lewis, S. W., & Buchanan, R. W. (toim.). Fast Facts: Schizophrenia, 4. trükk. Health Press, 2015
- Lönnqvist, J., Heikkinen, M., Henriksson, M., Marttunen, M., & Partonen, T. (toim.). Psühhiaatria. Tõlge eesti keelde. Medicina, 2006.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1262–69. doi:10.1093/schbul/sbw003.
- Maurer, K., Hörmann, F., & Schmidt, G. (2004). The early recognition inventory ERlraos: a two-step procedure for detection of “at-risk mental states”, *Schizophrenia Research*, 70, s76.
- McGorry, P. D., McKenzie, D., Jackson, H. J., Waddell, F., & Curry, C. (2000). Can we improve the diagnostic efficiency and predictive power of prodromal symptoms for schizophrenia? *Schizophr Res*, 42(2), 91-100.
- Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., Jones, P. B., Burke, M. & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet* 370(9584), 319–28.
- Murray, R.M., Quigley, H., Quattrone, D., Englund, A., & Marta Di Forti, M. (2016). Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry* 15(3), 195–204.
- Phillips, L. J., Curry, C., Yung, A. R., Yuen, H. P., Adlard, S., & McGorry, P. D. (2002). Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an ‘ultra’high-risk group. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 36(6), 800–806.
- Potvin, S., Stip, E., Roy, J. Y. (2003). Schizophrenia and addiction: an evaluation of the self-medication hypothesis. *Encephale*, 29, 193–203
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P., & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia : a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta*

Psychiatrica Scandinavica, 112, 330–350.

- Riecher-Rossler, A., & Hafner, H. (2000). Gender aspects in sch: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand*, 102, 58-62.
- Roncero, C., Daigre, C., Grau-López, L., Barral, C., Pérez-Pazos, J., Martínez-Luna, N., & Casas, M. (2014). An international perspective and review of cocaine-induced psychosis: a call to action. *Substance Abuse*, 35(3), 321-327. doi:10.1080/08897077.2014.933726
- RStudio Team (2016). RStudio: Integrated development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. <http://www.rstudio.com/>.
- Rössler, W., Vetter, S., Müller, M., Gallo, W. T., Haker, H., Kawohl, W., Lupi, G., & Ajdacic-Gross, V. (2011). Risk factors at the low end of the psychosis continuum: much the same as the upper end? *Psychiatry Research*, 189, 77-81.
- Schultze-Lutter, F. (2009). Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull*, 35, 5-8.
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., Schimmelmann, E. M., & Klosterkötter, J. (2012). Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Current Pharmaceutical Design*, 18(4), 351–57.
- Semple, D. M., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 19(2), 187-94.
- Solanki, R. K., Singh, P., Midha, A., & Chugh, K. (2008). Schizophrenia: impact on quality of life. *Indian J Psychiatry*, 50, 181-6.
- Stefanis, N. C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. N., & van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, 99(10), 1333–41. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00806.x.
- Tournier, M., Sorbara, F., Gindre, C., Swendsen, J. D., & Verdoux, H. Cannabis use and anxiety in daily life: a naturalistic investigation in a non-clinical population. *Psychiatry Research*, 118(1), 1-8.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R. V., & Ravelli, A. (2000). Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophrenia Research* 45(1), 11–20.
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 374, 635–45.
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P. & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179. doi:10.1017/S0033291708003814.

- Verdoux, H., & van Os, J. (2002). Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophrenia Research* 54(1), 59–65.
- Yung, A. R., Nelson, B., Baker, K., Buckby, J. A., Baksheev, G., & Cosgrave, E. M. (2009). Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 43(2), 18–28. doi:10.1080/00048670802607188.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (2007). Prediction of psychosis: setting the stage. *British Journal of Psychiatry*, 51 (Suppl.), s1-s8.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res*, 60(1), 21-31.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., & McGorry, P. D. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research* 67(2–3), 131–42. doi:10.1016/S0920-9964(03)00192-0.
- Zammit S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*, 325, 1199.

Lisa 1. ERIraos Intervjuu sotsio-demograafiliste andmete alaosa narkootikumide kuritarvitamise küsimuse kodeerimisskeem

„Kas Te olete tarvitanud narkootikume nagu kanep, LSD, kokaiin või amfetamiin (stimulaatori või isu vähendajana)?“

Vorm

Narkootikumide tüübid

- 01 = kanep (hashish, marihuaana)
02 = hallutsinogeenid (LSD, meskaliin)
03 = fentsükliidiin (PCP)
04 = amfetamiini tüüpi stimulaatorid
(leitud paljudes toiduisu vähendavates preparaatides ja stimulaatorites)
05 = kokaiin
06 = lahusti kuritarvitamine (liimi nuusutamine, lahustite sissehingamine)
07 = antikolinergikumide kuritarvitamine (atropiini sisaldavad ained, nt. akinetoon)
08 = opiaadid (oopium, morfiin, heroiin)
09 = barbituraadid
10 = khat
11 = segu punktides 01-07 mainitutest
12 = kombinatsioon ilma 01-07
77 = muu
88 = pole oluline
99 = teadmata

Keskmine sagedus

- 1 = rohkem kui kord igapäevaselt
2 = rohkem kui kord iganädalaselt
3 = rohkem kui kord igakuiselt
4 = rohkem kui kord igaaastaselt
5 = vähem kui kord igaaastaselt
8 = pole oluline
9 = teadmata

Kodeerimisskeem

Tüüp	Nädal	Kuu	Aasta	Kuu	Aasta	Sagedus

Lisa 2. ERIraos Intervjuu skoorimisleht

ERIraos Intervjuu skoorimisleht (täiendatud versioon)							
Nimi:			Kuupäev:				
Sissejuhatav küsimus: Mille tõttu Te olete pöördunud vastuvõtule?							
	Sümptom	Tüüp	A	B	C	D	Summa
1.	Mured, eriti vaimse funktsioneerimise üle	--					
2.	Pinge, rahutus, närvilisus, ärritumine	--					
3.	Hüperaktiivsus	--					
4.	Sotsiaalne tagasitõmbumine	--					
5.	Energia vähenemine, aeglus (igapäeva tegevustega toimetulekul)	--					
6.	Toimetulek tööga, huvi töötamise vastu, eesmärgitus/eesmärkide kadumine	--					
7.	Huvi seksuaalsete ja emotsionaalsete suhete vastu	--					
8.	Depressiivne meeleolu, huvide ja elurõõmu kaotus	--					
9.	Raskused magamajäämisega, unetus (öine ärkamine)	--					
10.	Varahommikune ärkamine	--					
11.	Suurenenud isu	--					
12.	Isu vähenemine	--					
13.	Suurenenud seksuaalne huvi	--					
14.	Vähenenud seksuaalne huvi	--					
15.	Afekti lamenumine	--					
16.	Kohatu afekt	--					
17.	Vähenenud võimekus sotsiaalsete kontaktide hoidmiseks ja algatamiseks	--					
18.	Katatoonsed sümptomid (hüpokineesia või akineesia)	BLIPS []					
19.	Katatoonilised sümptomid (hüperkineesia)	BLIPS []					
20.	Veider käitumine	--					
21.	Sotsiaalfobia	--					

22.	Korduv mõtisklemine (ilma sisemise vastupanuta)	--					
23.	Minevikusündmustega seotud mõtete püsiv kordumine	Baasiline sümptom					
24.	Retseptiivse kõne häired	Baasiline sümptom					
25.	Mõtete interferents	Baasiline sümptom					
26.	Mõttekäigu kiirenemine	Baasiline sümptom					
27.	Mõtete blokeerumine	Baasiline sümptom					
28.	Mõtete tagasivõtmine, mõtete lugemine ja mõtete lisamine	BLIPS []					
29.	Valjuhäälsed mõtted ja mõtete edastamine	BLIPS []					
30.	Vähenenud võimekus eristada ideid, tajusid, fantaasiaid ja tõelisi mälestusi	Baasiline sümptom					
31.	Derealisatsioon, depersonalisatsioon	Baasiline sümptom					
32.	Hõivatus müstilistest mõtetest/ebatavalise sisuga mõtted	APS					
33.	Ülekaalukad ideed	--					
34.	Kahtlustamine/mitte usaldamine	APS					
35.	(Ebastabiilsed) tähenduslikud ideed, subjekti-kesksus ¹ , tähenduslikud ideed ²	Baasiline sümptom ¹ BLIPS ²					
36.	Tähendusluulumõtted	BLIPS []					
37.	Luululine tajus, luululine väärtõlgendus	BLIPS []					
38.	Luulumõtted kontrollist	BLIPS []					
39.	Suurusluul	BLIPS []					
40.	Tagakiusamise luulumõte	BLIPS []					
41.	Armukadeduse, süü, religiooni ja nihilistlikud luulumõtted	BLIPS []					
42.	Hüpohondriline luulumõte	BLIPS []					
43.	Ebanormaalne tajus	APS					
44.	Nägemistaju häired	Baasiline sümptom					
45.	Visuaalsed hallutsinatsioonid (ilma kindla vormita, kindla vormiga)	BLIPS []					

46.	Akustilise taju häired	Baasiline sümptom					
47.	Kuulmishallutsinatsioonid (müra, hääled)	BLIPS []					
48.	Haistmis-, maitsemis-, tundlikkuse-, kehalised- ja taktilised tajud; häiritud kehataju	Baasiline sümptom					
49.	Kehalised illusioonid	APS					
50.	Haistmis-, maitsemis-, tundlikkuse-, kehalised- ja taktilised hallutsinatsioonid	BLIPS []					

A = Sümptomi esinemine käesolevalt (1= 'jah'; 0 = 'ei')

B = Sümptom on ilmnenud viimase 12 kuu jooksul (1= 'jah'; 0 = 'ei')

C = Sümptomi võimendumine viimase 12 kuu jooksul (1= 'jah'; 0 = 'ei')

D = Sümptom põhjustab käesolevalt stressi (1= 'jah'; 0 = 'ei')

Mina, Kirti-Ly Jaanson, annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose “Kroonilise psühhootilise häire avaldumisriski seos kanepi tarvitamisega”, mille juhendajateks on Liina Haring, Karin Täht, Martin Kolnes,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 29.05.2017